JP 2013-40782 A 2013.2.28

(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2013-40782
(P2013-40782A)
(43)公開日 平成25年2月28日(2013.2.28)

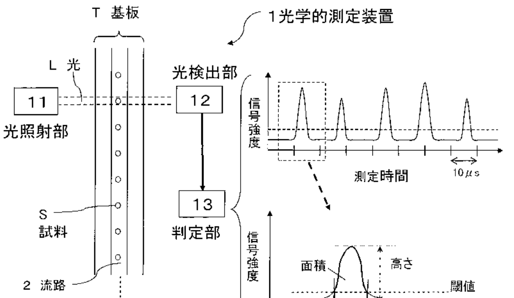
(51)Int.Cl.	F I	テーマコード（参考）
G01N 15/14 (2006.01)	G01N 15/14 Z	

審査請求 未請求 請求項の数 7 ＯＬ （全 15 頁）

(21)出願番号 特願2011-175990(P2011-175990)
(22)出願日 平成23年8月11日(2011.8.11)
(71)出願人 000002185
ソニー株式会社
東京都港区港南１丁目７番１号
(74)代理人 100112874
弁理士 渡邊 薫
(72)発明者 村木 洋介
東京都港区港南１丁目７番１号 ソニー株式会社内

(54)【発明の名称】光学的測定装置及びチップ寿命判定方法

(57)【要約】
【課題】 本開示は、ユーザにチップ交換を促すチップ寿命判定装置を提供する。
【解決手段】 着脱可能なチップにある流路を通流中の試料に対して光を照射する光照射部と、該光照射部による光照射によって該試料から発せられる光学的情報を検出する光検出部と、該光検出部により検出された光学的情報に基づきチップの交換時期を判定する判定部と、を備える光学的測定装置；着脱可能なチップにある流路を通流中の試料に対して光を照射する手順、該光照射部による光照射によって該試料から発せられる光学的情報を検出する手順と、該光検出部により検出された光学的情報に基づき前記チップの交換時期を判定する手順と、を含むチップ寿命判定方法。



【選択図】図１

【特許請求の範囲】
【請求項１】
着脱可能なチップにある流路を通流中の試料に対して光を照射する光照射部と、
該光照射部による光照射によって該試料から発せられる光学的情報を検出する光検出部と、
該光検出部により検出された光学的情報に基づきチップの交換時期を判定する判定部と、を備える光学的測定装置。
【請求項２】
さらに、識別子からチップ情報を認識するチップ情報認識部を備え、
前記光学的情報及び／又は前記チップ情報に基づきチップの交換時期を判定する、請求項１記載の光学的測定装置。
【請求項３】
前記光学的情報が、閾値で選別されて得られたものである請求項１記載の光学的測定装置。
【請求項４】
前記判定部は、前記光学的情報に基づき算出された試料数が、最大カウント数の一定値に達したと判断した場合、チップの交換時期と判定する、請求項３記載の光学的測定装置。
【請求項５】
前記判定部は、前記光学的情報に基づき一度に大量の試料を測定したと判断した場合、一定時間経過後、チップの交換時期と判定する、請求項３記載の光学的測定装置。
【請求項６】
前記判定部は、前記光学的情報に基づき算出された試料の大きさが、試料の大きさの最大積算数の一定値に達したと判断した場合、チップの交換時期と判定する、請求項３記載の光学的測定装置。
【請求項７】
着脱可能なチップにある流路を通流中の試料に対して光を照射する手順、
該光照射部による光照射によって該試料から発せられる光学的情報を検出する手順と、
該光検出部により検出された光学的情報に基づき前記チップの交換時期を判定する手順と、を含むチップ寿命判定方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、光学的測定装置及びチップ寿命判定方法に関する。より詳しくは、着脱可能なチップの流路内を通流する試料を光学的に検出することによってチップの寿命を判定する判定部を備える光学的測定装置に関する。また、本開示は、着脱可能なチップの流路内を通流する試料を光学的に検出することによってチップの寿命を判定する、チップ寿命判定方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
近年、分析手法の発展に伴い、細胞や微生物等の生体微小粒子、マイクロビーズなどの微小粒子等を流路中に通流させ、通流させる工程において微小粒子を個々に測定したり、測定した微小粒子を解析し、分取したりする手法及びこれを利用した光学的測定装置が開発されつつある。
【０００３】
例えば、このような流路を用いた微小粒子の解析又は分取の手法の代表的な一例として、フローサイトメトリーと呼ばれる分析手法の技術改良が急速に進んでいる。さらに、フローサイトメトリーにおいて、着脱可能なマイクロチップが利用されるようになってきている。例えば、シース液を通流可能な流路と、この流路を通過するシース液層流中に、サンプル液を導入するための微小管とを備えるマイクロチップが知られている（例えば、特

許文献１参照）。

【０００４】

このフローサイトメトリーのような流路中の微小粒子の解析及び分取技術は、医療分野、創薬分野、臨床検査分野、食品分野、農業分野、工学分野、法医学分野、犯罪鑑識分野等、様々な分野で広く利用されている。特に医療分野においては、病理学、腫瘍免疫学、移植学、遺伝学、再生医学、化学療法などで重要な役割を担っている。

【０００５】

上述のような光学的測定装置では、測定精度を向上させるため、また装置洗浄等を軽減化させて作業効率を向上させるため等の目的から、着脱可能なマイクロチップ、特に所定期間使用後の使い捨てを前提したチップを使用している場合が多い。ところが実際には、ユーザは、チップを長期間使用したり、洗浄した後に再利用しているのが実状である。しかも、この着脱可能なチップの寿命をユーザが判断する際、個々のユーザの経験や勘に基づいて行っているため、光学測定装置の測定精度が低下するや不具合が生じやすい等の問題がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００６】

【特許文献１】特開２０１０－５４４９２号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

このようにチップ交換時期（以下、「チップ寿命」ともいう）を個々のユーザの経験や勘に委ねることなく、チップの交換を促すことが可能な方法や装置が望まれている。

そこで、本開示は、斯かる実状に鑑み、ユーザにチップ交換を促す光学的測定装置及びチップ寿命判定方法を提供することを主目的とするものである。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本開示は、着脱可能なチップにある流路を通流中の試料に対して光を照射する光照射部と、該光照射部による光照射によって該試料から発せられる光学的情報を検出する光検出部と、該光検出部により検出された光学的情報に基づきチップの交換時期を判定する判定部と、を備える光学的測定装置を提供するものである。これにより、チップ寿命（交換時期）の判定を、個々のユーザの経験や勘に委ねる必要がなくなり、さらにチップごとの寿命判断のばらつきが少なく安定的に行うことが可能となる。また、測定の目的や対象等ユーザの要望に応じて、以下のように条件設定を自由に変更することも可能となる。

【０００９】

さらに、識別子からチップ情報を認識するチップ情報認識部を備え、前記光学的情報及び／又は前記チップ情報に基づきチップの交換時期を判定するのが好適である。これにより、より正確にチップの使用状態を把握することが可能となる。

前記光学的情報が、閾値で選別されて得られたものであるのが好適である。これにより、チップ寿命（交換時期）の判定を行う際の判定エラーの原因となりやすいノイズ等を除去することが可能となる。このため、チップごとの寿命判定がばらつくことなく行うことが容易となる。

前記判定部は、前記光学的情報に基づき算出された試料数が、最大カウント数の一定値に達したと判断した場合、チップの交換時期と判定するのが好適である。

前記判定部は、前記光学的情報に基づき一度に大量の試料を測定したと判断した場合、一定時間経過後、チップの交換時期と判定するのが好適である。

前記判定部は、前記光学的情報に基づき算出された試料の大きさが、試料の大きさの最大積算数の一定値に達したと判断した場合、チップの交換時期と判定するのが好適である。

【００１０】

また、本開示は、着脱可能なチップにある流路を通流中の試料に対して光を照射する手順、該光照射部による光照射によって、該試料から発せられる光学的情報を検出する手順と、該光検出部により検出された光学的情報に基づき前記チップの交換時期を判定する手順と、を含むチップ寿命判定方法である。

【００１１】

ここで、本開示における「試料」とは、細胞や微生物、リポソーム、ＤＮＡ、タンパク質などの生体関連微小粒子、あるいはラテックス粒子やゲル粒子、工業用粒子などの合成粒子など、流路内を通流可能な物質であれば、全て包含する。

【発明の効果】

【００１２】

本開示によれば、チップ寿命を個々のユーザの経験や勘に委ねることなく、チップの交換を促すことが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【００１３】

【図１】本開示に係わる光学的測定装置１の第１実施形態を模式的に示す模式概念図である。

【図２】本開示に係わる光学的測定装置１の第１実施形態を模式的に示す模式概念図である。

【図３】本開示に係わるチップ寿命判定方法のフロー１の図である。

【図４】本開示に係わるチップ寿命判定方法のフロー２の図である。

【図５】本開示に係わるチップ寿命判定方法のフロー３の図である。

【図６】本開示に係わるチップ寿命判定方法のフロー４の図である。

【図７】本開示に係わるチップ寿命判定方法のフロー５の図である。

【図８】２つの試料Ｓが一度に大量に流れてきた場合の光学的情報（パルス信号等）の様子の例（粒子２つ、３つの場合）を示す図面代用グラフである。本開示に係わるチップ寿命判定方法のフロー１の図である。

【図９】判定部の構成を示すブロック図である。

【図１０】１チップ当たり、１０，０００ ｅｖｅｎｔ ｐｅｒ ｓｅｃ×６０ｓｅｃ×５回を寿命とした場合の、累積イベント（パルス信号等）数を示すグラフの図である。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

以下、本発明を実施するための好適な形態について図面を参照しながら説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これにより本発明の範囲が狭く解釈されることはない。なお、説明は以下の順序で行う。

【００１５】

１．光学的測定装置

（１）流路

（２）光照射部

（３）光検出部

（４）電気的信号変換部・ＡＤ変換部

（５）チップ情報認識部

（６）判定部

２．チップ寿命判定方法

３．フローサイトメーター

【００１６】

＜１．光学的測定装置＞

図１及び２は、本開示に係わる光学的測定装置１の一実施形態を模式的に示す模式概念図である。

本開示に係わる光学的測定装置１は、大別すると、光照射部１１と、光検出部１２と、判定部１３を少なくとも備える。

前記光学的測定装置１は、着脱可能な流路２を有するチップ（基板Ｔ）を搭載することが可能である。また、チップ（基板Ｔ）が識別子Ｉを伴う場合、該識別子Ｉからチップ情報を認識するチップ情報認識部１４を備えていてもよい。

また、光学的情報を電気的信号（光パルス）に変換する電気的信号変換部（図示せず）及びアナログーデジタル変換するＡＤ変換部（図示せず）を備えてもよい。なお、本開示の光学的測定装置には、さらに、チップ内の流路２の層流を調整する部、温度制御部、分取部、各部の機能を制御する制御部等を備えていてもよい。また、前記制御部にて、判定部、チップ情報認識部、電気的信号変換部及びＡＤ変換部等で行われている処理を行ってもよい。

【００１７】

本開示により、チップ交換時期（チップ寿命）の判定を、個々のユーザの経験や勘に委ねることなく、ユーザにチップ交換を促すことが可能となる。すなわち、本開示により、チップの使用頻度・使用期間等のチップ使用状況を自動的に計算及び予測し、一定量・期間以上使用した及び使用するであろうチップについて、ユーザにチップ交換を促すことが可能となる。

そして、チップごとの寿命判断のばらつきが少ないので、安定的に効率的にチップ交換を行うことも可能となる。また、測定の目的や対象等ユーザの要望に応じて、チップ寿命の条件設定を自由に変更することも可能となる。また、リアルタイムにチップ寿命を判定することも可能となる。これにより、より正確にチップの使用状態を把握することも可能となる。また、光学的測定のランニングコストを低減することが可能である。

【００１８】

（１）チップ

本開示の光学的測定装置１は、着脱可能な流路２を有するチップ（基板Ｔ）を搭載することが可能である。このチップの搭載位置は、例えば、光照射部１１と光検出部１２とが対向するような間に配置すること等が挙げられる。例えば、縦型、横型等の前記チップの搭載が可能である。

【００１９】

また、前記チップは、チップ情報が取得できる識別子Ｉを伴うものが望ましい（一例として図２参照）。識別子Ｉの位置は、特に限定されない。例えば、識別子Ｉはチップのパッケージに付与されていてもよい；識別子Ｉをチップに付属させてもよい；識別子Ｉはチップ本体に存在させていてもよいし、着脱できるものでもよい。

これにより、チップごとの使用頻度や使用期間等のチップ使用状態を把握し易くなるので、チップごとの交換時期をより正確に判定することが可能となる。

ここで、前記識別子Ｉとして、例えば、バーコード、データマトリックスバーコード、高周波（ＲＦＩＤ）、マーカー、文字、形状（凹凸、突起、切欠、溝等）等が挙げられる。この識別子Ｉから、チップ情報認識部を介してチップ情報が取得できる。

前記チップ情報とは、チップの寿命（交換時期）に関連する情報等を含むものである。このチップ情報として、例えば、チップごとの区別、チップの使用頻度、チップの使用期間、チップを使用したときの装置の操作状況やそのときのチップの使用状況等が挙げられる。

前記チップ情報を記憶する記憶部として、特に限定されず、チップの識別子Ｉ、使用する装置及びネットワーク等に存在する記憶部が挙げられる。

【００２０】

そして、前記流路２には試料Ｓが通流し、該試料Ｓに対して、該流路２の所定部位において後述する光照射部１１により光照射が行われ、光検出部１２により該試料Ｓ由来の各種光学的情報が得られる。

また、前記流路２の流路幅、流路深さ、流路断面形状も、流路を形成し得る形態であれば、特に限定されず、自由に設計することが可能である。前記流路２として、例えば、流路幅１ｍｍ以下（より具体的には流路幅１０μｍ以上１ｍｍ以下程度）のマイクロ流路等が挙げられる。

【００２１】
なお、チップ（基板Ｔ）に形成した流路２を採用する場合には、流路２の面を透視性のある材料で形成することが好ましい。
前記チップとして、例えば、図１に示すように、複数の基板によって流路２を形成するような構成が好ましい。
また、図２に示すように、略中央のサンプル液注入の流路を、２つのシース液注入の流路で挟み、流路２に合流するように形成されるチップでもよい。これにより、シース液層流とサンプル流層流とが形成されて、流路２に試料Ｓが通流する。このようなチップの場合、チップを光学的測定装置にセットした後、まずシース液のみを流し、次いでサンプル液も流すことで、光学的測定が開始される。
【００２２】
前記チップにする基板は基板層のウェットエッチングや射出形成、切削加工等によって形成することができる。前記基板の材料は、特に限定されず、検出方法、加工容易性、耐久性等を考慮して適宜選択可能である。該材料としては、耐熱性や光透過性等のある素材で所望の光学分析に応じて適宜選択すればよく、例えば、ガラスや各種プラスチック（ポリプロピレン、ポリカーボネイト、シクロオレフィンポリマー、ポリジメチルシロキサン等）等が挙げられる。
【００２３】
（２）光照射部
本開示の光照射部１１は、着脱可能なチップの流路２を通流中の試料Ｓに対して光を照射するものである。
前記光照射部１１は、所望とする光の種類に応じた光源を使用すればよい。該光源から照射される光の種類は、特に限定されないが、試料Ｓから蛍光や散乱光を確実に発生されるためには、光方向、波長、光強度が一定の光であるのが望ましい。一例として、レーザー、ＬＥＤ等を挙げることができる。レーザーを用いる場合、その種類も特に限定されないが、アルゴンイオン（Ａｒ）レーザー、ヘリウムーネオン（Ｈｅ－Ｎｅ）レーザー、第（ｄｙｅ）レーザー、クリプトン（Ｃｒ）レーザー等を、１種又は２種以上、自由に組み合わせることが可能である。
【００２４】
（３）光検出部
本開示の光検出部は、前記光照射部１１による光照射によって、試料Ｓから発せられる光学的情報を検出するものである。
前記光検出部１２は、光学的情報の検出が可能であれば、特に限定されず、公知の光検出器を自由に選択して採用することが可能である。
例えば、蛍光測定器、散乱光測定器、透過光測定器、反射光測定器、回折光測定器、紫外線分光測定器、赤外分光測定器、ラマン分光測定器、ＦＲＥＴ測定器、ＦＩＳＨ測定器等が挙げられる。また、その他各種スペクトラム測定器、複数の光検出器をアレイ状に並べた、いわゆるマルチチャンネル光検出器等が挙げられる。これらを１種又は２種以上自由に組み合わせて採用することが可能である。斯様にして、前記光照射部１１と前記光検出部１２とを組み合わせて、試料Ｓから発生される光学的情報を得ることが可能である。
【００２５】
また、前記光検出部１２の設置箇所は、試料Ｓから発せられた光学的情報が検出できれば特に限定されず、自由に設計することが可能である。例えば、図１及び２に示すように、流路２を挟んで光照射部１１と逆側に配置すること等が挙げられる。
【００２６】
（４）電気的信号変換部・ＡＤ変換部
本開示のチップ寿命判定装置１は、さらに、前記光学的情報を電気的信号に変換する電気的信号変換部（図示せず）を備えてもよい。これにより信号強度によるピーク（光パルス）を得ることが可能となる。
この変換された電気的信号は、さらにアナログーデジタル変換部（図示せず）にて、Ａ

Ｄ変換することも可能である。その後、このデジタルデータをもとに、数値演算処理プロセッサ等にて、解析用コンピューターとソフトウェアでヒストグラムを抽出し、解析（デジタル波形処理等）を行うことも可能である。

前記光検出部１２により検出された光学的情報は、デジタル波形処理部（図示せず）によって、例えば図１及び２に示すように、パルス（パルス形状）とすることが可能である。このパルス形状、ベースライン及び閾値によって、ピークの高さ、ピークの幅、これら高さと幅から算出されるピーク面積・体積を算出することが可能である。なお、閾値は、後述の判定部にて、適宜設定変更することも可能である。

斯様にＣＰＵやプロセッサ等によって、光学的情報に基づき、光パルスの数、閾値を超える高さを有する光パルス数、また各光パルスの高さ、幅、面積等のデータを得ることが可能である。

【００２７】

（５）チップ情報認識部

本開示の光学的測定装置１は、さらにチップ情報認識部１４を備えるのが好適である。チップ情報識別部１４は、ネットワークや通信用ケーブル等を介して前記光学測定装置１に接続されていてもよい。このチップ情報認識部１４は、識別子Ｉを機械認識等によってチップ情報として認識することが可能な装置である（例えば、図２参照）。チップ情報認識部１４は、識別子Ｉを認識できるように配置されていればよい。

前記認識の方法として、例えば、識別子Ｉ（例えば、バーコード、文字、立体的形状等）を、チップ情報認識部１４（例えば、バーコードリーダーやＣＣＤカメラ等）により撮像・読み取りを行い、その識別子の画像データを得る。

一例として、チップのパッケージに付与されている識別子Ｉを、パーソナルコンピュータ等に接続や内蔵されているＣＣＤカメラ等の画像認識装置等にて、その識別子のデータを取得してもよい。また、チップが光学的測定装置に搭載された際に、チップに設けた識別子Ｉを画像認識装置等にてそのデータを取得してもよい。

また、チップ情報認識部１４のセンサ等に、チップに形成された切欠等の形状が接触や接合することで、その識別子を認識し、そのデータを得る。

そして、得られた識別子の各データは、ＣＰＵ等で一定の規則に従って変換処理され、数字、文字、記号等のチップ情報となる。

また、前記認識の方法として、例えば、基板に設けた識別子Ｉが高周波（ＲＦＩＤ）等の場合、無線機能等を備えるチップ情報認識部１４にて、その識別子内に記憶されているチップ情報を得ることが可能である。

【００２８】

前記チップ情報認識部１４は、チップの識別子から得られたチップ情報を、後述する記憶部２８等に記憶されているチップ情報の各データと照合して、搭載されているチップが使用されていたか否かを判断することが可能である。

また、チップ情報、例えば各チップの使用状態（使用頻度や使用期間等）の情報は、光学的測定装置やネットワーク等に備えられている記憶部に記憶させておくことも可能である。

これにより、装置の電源がＯＦＦになっても、再起動後、チップの交換時期の判定を行うことが可能である。また、複数の装置を使用してネットワークシステム等を構築した場合、他の装置に使用したチップであっても、チップの交換時期の判定を行うことが可能である。また、測定中に得られた新たなチップ情報を更新し、記憶させておくことも可能である。

【００２９】

（６）判定部

本開示の判定部１３は、前記光検出部１２により検出された光学的情報に基づき前記チップの交換時期を判定するものである（例えば、図３～８参照）。

【００３０】

図９に、前記判定部１３の概略的な構成の一例を示す。前記判定部１３は、ＣＰＵ（Ce

ntral Processing Unit）２１を少なくとも有している。そして、前記判定部１３は、ＣＰＵに対して、各種ハードウエアをバス２２を介して接続することにより構成することが可能である。なお、これらＣＰＵ及び各種ハードウエアは、光学的測定装置に備えられている各種ハードウエア資源を利用するものであってもよい。

【００３１】

ハードウエアとして、ＲＯＭ（Read Only Memory）２３、ＣＰＵ２１のワークメモリとなるＲＡＭ（Random Access Memory）２４及びインターフェイス２５が少なくとも採用される。この実施形態では、ユーザの操作に応じた命令を入力することが可能な入力部２６、表示部２７及び記憶部２８も採用される。

【００３２】

ＲＯＭ２３や記憶部２８等の記憶可能なハードウエアには、後述の<チップ寿命判定方法>の処理を実行するためのプログラム（以下、「チップ寿命判定プラグラム」ともいう）が格納されている。インターフェイス２５には、光照射部１１、光検出部１２、信号変換部、ＡＤ変換部、チップ情報識別部１４が接続されている。

ＣＰＵ２１は、操作入力部２６やチップ挿入等によって、チップ寿命（交換時期）を判定する命令が与えられた場合、ＲＯＭ２３等に格納されるチップ寿命判定プログラムをＲＡＭ２４に展開し、波長解析部や個体識別処理部等として機能することが可能である。該波長解析部は、光学的情報を処理すること、及び光パルスのピーク頂点数、幅や面積・体積等を解析すること等が可能である。また、チップ情報認識部１４は、チップ情報の機械認識処理、及び識別子データからチップ情報に変換処理すること等が可能である。

ＣＰＵ２１は、光学的情報やチップ情報に基づき装置を制御することも可能である。

また、ＣＰＵ２１は、これら情報データを記憶部２８に記憶させ、適宜算出等に使用することも可能である。

【００３３】

そして、前記判定部１３は、後述の<チップ寿命判定方法>に従って、チップ寿命（チップ交換時期）の判定を行う。さらに、光学的情報は、デジタルデータに変換されているのが望ましい。

一般的にチップを長期間使用したり、洗浄した後再利用することがあるが、このような場合、チップの流路内に粒子等が付着しやすくなり、流路に目詰まりが起こりやすい。また、一般的にサンプル流に乱れが生じる滞留が起こりやすくなる。特に、流路の変化点（例えば細長くなる流路等）で起こりやすい。

これに対し、本開示のチップ寿命判定によって、チップの寿命を個々のユーザの経験や勘にゆだねることなく、流路中での試料や緩衝液等による目詰まりや滞留等のトラブルが起こる前に、ユーザにチップ交換を促すことが可能となる。

また、各種条件設定した閾値データを予め記憶部２８等に記憶させておくのが望ましい。そして、得られた光学的情報のアナログやデジタルのデータ等を閾値で選別することが可能となる。これにより、ばらつきがより少なく、更に正確なチップの交換時期の判定を行うことが可能である。

【００３４】

<２．チップ寿命判定方法>

本開示のチップ寿命の判定方法（判定手順）は、着脱可能なチップにある流路２を通流中の試料Ｓ由来の光学的情報に基づき前記チップの交換時期を判定する判定手順を、少なくとも含むものである。

より好適には、着脱可能なチップにある流路２を通流中の試料Ｓに対して光を照射する光照射手順を含むものある。また、前記光照射部１１による光照射によって該試料Ｓから発せられる光学的情報を光検出部１２により検出する光検出手順を含むものである。

【００３５】

より好適な前記チップ寿命の判定方法として、以下の判定方法が挙げられる。

例えば、以下の（ａ）、（ｂ）及び（ｃ）から選ばれる１種又は２種以上を組み合わせた手順を含むチップ寿命（交換時期）の判定方法が挙げられる。

具体的には、（ａ）前記光学的情報に基づき算出された試料Ｓの数が、最大カウント数の一定値に達したと判断した場合、チップの寿命（交換時期）と判定すること（図３参照）が挙げられる。

また、（ｂ）前記光学的情報に基づき一度に大量（複数）の試料Ｓを測定したと判断した場合、一定時間経過後、チップの寿命（交換時期）と判定すること（図４参照）が挙げられる。

また、（ｃ）前記光学的情報に基づき算出された試料Ｓの大きさが、試料Ｓの大きさの最大積算数の一定値に達したと判断した場合、チップの寿命（交換時期）と判定すること（図５参照）が挙げられる。

【００３６】

図３に示すフロー１を用いて、（ａ）前記光学的情報に基づき算出された試料Ｓの数が、最大カウント数の一定値に達した場合と判断した場合、チップの交換時期と判定することについて、説明する。

判定部１３は、測定開始後のチップの流路２内で、１つの試料Ｓ（細胞）から発せられる光学的情報由来の１ピークを基準（以下、「１ピーク基準」ともいう）として、このピーク頂点１つを１カウントと判断する。該１ピーク基準は、測定する複数のピークの平均値を使用することも可能である。なお、カウント数は、整数でもよい。

また、更に、例えば、以下の（ア）及び（イ）のような条件設定を適宜行ってもよい。（ア）図８に示すように、測定したピークのピーク割れが起こり複数のピーク頂点があるピークを選出する。この場合には、ピーク割れのピーク頂点の数をカウントする。また、（イ）測定したピークの１ピークの高さが、「１ピーク基準」の高さと比較して高いピークを選出する。選出された高いピークの高さを「１ピーク基準」の高さで割る。このときの商をピーク頂点の数としてカウントする。

【００３７】

また、更に、判定部１３に、ピークを高さで選別するための閾値を設定するのが望ましい。この閾値以上の高いピークの場合はカウントとし、閾値未満の低いピークの場合には、ノーカウントとする。これにより、ノイズ等の影響によるピークカウントの誤りを少なくすることが可能となる。

なお、測定したピークが設定した閾値を超える状況を「イベント」ともいう。

【００３８】

判定部１３は、上述のカウント数（値）、測定時間、信号強度等の測定データを、記憶部２８やＲＡＭ２４等に記憶させるのが望ましい。このデータに基づき、時間（秒：Sec）あたりのイベント数（event per sec:ｅｐｓ）を算出することも可能である。

そして、ピークの頂点数（細胞カウント数）の合計カウント値が、予め記憶部２８等に記憶しておいた最大カウント数の一定値（上限値）に達したときに（ＹＥＳ）、判定部１３は、チップの交換時期と判断し、“警告（Warning）”を表示部２７に表示させる。この警告表示により、ユーザにチップ交換を促すことになる。

ここで、「最大カウント数」とは、このカウント値を超えると、流路内で目詰りや検出精度低下等が発生する可能性が極めて高くなる値である。

また、「表示」とは、視覚、聴覚、触覚等にて理解できるものであればよく、画像の他、光や音声、振動等であってもよい。また、ネットワークを経由してネットワーク端末等にて表示されてもよい。その手段・方法は、特に限定されるものではない。

また、判定部１３は、前記ｅｐｓに基づき最大カウン数への到達時間を予測し、警告前の“事前警告”と共にその到達予測時間等を表示することも可能である。

【００３９】

一方、未だ合計カウント値が、最大カウント値の一定値（例えば、イベント数＞１，０００，０００）に達していない（ＮＯ）と判断した場合、さらに「測定中」か否かを判断する。

「測定中」であると判断した場合（ＹＥＳ）には、光学パルスカウントを続行する。「測定中」でないと判断した場合（ＮＯ）には、新たな検体試料にて「新たな測定」を開始

する。

このとき、今までのピーク頂点数や、前記ｅｐｓ等の得られたデータは、記憶部２８等に記憶される。これにより、チップのピーク頂点数の累積数（例えば、累積イベント数）を、「新たな測定」後の場合でも使用することができる。よって、より精度の高い警告を表示することが可能となる。

【００４０】

図４に示すフロー２を用いて、（ｂ）前記光学的情報に基づき一度に大量に複数の試料Ｓ（細胞等）を測定したと判断した場合、一定時間経過後、チップの交換時期と判定することについて、説明する。上述のフロー１と同様の箇所は適宜省略する。

判定部１３は、測定開始後のチップ２の流路内で、複数の試料Ｓが一度に大量に測定部分を通過したか否かを判断する。一度に大量に試料Ｓが通過した場合には、測定している試料溶液の濃度が高い状態となっている可能性が高く、流路を目詰まりさせる可能性が高まっている。

【００４１】

判定部１３は、測定したピークの大きさが、「１試料（細胞）１ピーク」（前記１ピーク基準）と比較して、「大きなピーク」であると判断した場合に、複数の試料Ｓが一度に大量に流路の所定部分を通過したと判断する。

ここで、測定したピークと前記１ピーク基準との比較は、ピークの形状（高さ、幅、面積・体積）で行えばよく、このうち、データ処理速度や大量通過によるピーク割れやブロードピークを考慮すると、ピーク面積で行うが好適である。

このとき、判定部１３に、測定したピークを形状（高さ、幅、面積・体積等）で選別するための閾値を設定するのが望ましい。

例えば、閾値の設定を上げることで、非常に多くの試料Ｓの数が一度に流れたことを、“緊急警告”として表示することが可能となる。一方、閾値の設定を下げることで、少数の試料Ｓが一度に流れたことまでも、“警告”として表示することが可能となる。これにより、一度に通過する試料Ｓ数の程度に合わせて警告レベルを変更し表示できるので、目詰り等のトラブルを回避し易くなる。

また、閾値を複数設定してもよい。複数設定された閾値に対応して警告のレベルも複数設定し、これに応じた警告レベルを表示することが可能となる。

また、判定部１３は、一度に大量に試料Ｓを測定したと判断した場合の判断回数を設定してもよい。その設定された判断回数を超えた場合に、“緊急警告”を表示することも可能である。

【００４２】

斯様に、一度に大量の試料Ｓを測定した（「大きなピーク」）（ＹＥＳ）と判断した場合、一定時間経過した後に、流路目詰まりの可能性が高まるので、チップの交換時期と判断し、“警告”を表示部に表示する。

また、一度に大量の試料Ｓを測定していない（ＮＯ）と判断した場合、「測定中」か否かを判断する。「測定中」であると判断した場合（ＹＥＳ）には、光学パルスカウントを続行する。「測定中」でないと判断した場合（ＮＯ）には、新たな検体試料にて「新たな測定」を開始する。

【００４３】

なお、前記「一定時間」の起点は、「大きなピーク」と判断した時点を起点としてもよい。また、「一定時間」の幅は、「大きなピーク」の大小を考慮して設定することが可能である、例えば、「大きなピーク」がより大きい場合には、「一定時間」の幅を短く設定し、「大きなピーク」がより小さい場合には、「一定時間」の幅を長く設定すればよい。これら起点と幅の設定は、予め記憶部２８に記憶させていてもよい。

なお、「一定時間経過」させずに、直ちに“警告”を表示してもよい。また、「大きなピーク」と判断した際に、“事前警告”を表示し、次いで一定時間経過した後に“警告”を表示してもよい。

【００４４】

図５に示すフロー３を用いて、（ｃ）前記光学的情報に基づき算出された試料Ｓの大きさが、試料Ｓの大きさの最大積算数の一定値に達したと判断した場合、チップの交換時期と判定することについて、説明する。上述のフロー１と同様の箇所は省略する。

判定部１３は、測定開始後のチップの流路２内で通流する細胞の大きさを、上述の如くピーク面積から判断することが可能である。判定部１３は、このピーク面積を算出し、この積算面積数を記憶部２８等に記憶する。なお、「ピーク面積」を「ピーク体積」に代えて判断してもよい。

このとき、判定部１３に、ピークを面積（体積）で選別するための閾値を設定するのが望ましい。閾値を設けることで、ノイズを除去してより正確なピーク面積を求めることが可能となる。

ここで、「最大積算数」とは、光パルス等を積算したときの最大値であり、流路内で目詰りや検出精度低下等が発生する可能性が極めて高くなる値である。

【００４５】

そして、ピーク面積の合計が、予め記憶部２８等に記憶しておいたピーク面積積算の最大積算数（上限値）の一定値に達したときに（ＹＥＳ）、判定部１３は、チップの交換時期と判断し、“警告”を表示部２７に表示する。この警告表示により、ユーザにチップ交換を促すことになる。また、ピーク面積の最大積算数に達していない（ＮＯ）と判断した場合、「測定中」か否かを判断する。「測定中」であると判断した場合（ＹＥＳ）には、光学パルスカウントを続行する。測定中でないと判断した場合（ＮＯ）には、新たな試料を含む検体にて「新たな測定」を開始する。

【００４６】

また、例えば、上述した（ａ）、（ｂ）及び（ｃ）を２つ以上組み合わせることは可能である。（ａ）、（ｂ）及び（ｃ）の順番は、適宜変更してもよい。（ａ）～（ｃ）の２つ以上該当する場合に、チップの交換時期と判定することも可能である。

また、（ａ）～（ｃ）の何れか１つでも該当する場合に、チップの交換時期と判定することも可能であり（例えば図６参照）、より流路の目詰まり等を防ぐことが可能となる。

【００４７】

判定部１３は、光学的情報に基づき、ピークの頂点数、ピーク高さ、ピーク幅、ピーク面積（体積）等を算出することが可能である。さらに、これらを積算し、これらデータは記憶部２８等に記憶させておいてもよい。なお、所定のピークの頂点数の合計カウント値、所定のピーク面積、所定のピーク面積積算の上限値について記憶部２８に記憶している。

そして、判定部１３は、ピークの頂点数の合計カウント値が、所定のピーク頂点の合計値以上（ＹＥＳ）か否か（ＮＯ）を判断する。所定の値以上の場合には、“警告”を表示する。

【００４８】

判定部１３は、所定のピーク頂点の合計値以上でない（ＮＯ）の場合には、さらに、一度に大量に試料Ｓを測定したか否かを判断する。さらに、所定のピーク面積（体積）以上（ＹＥＳ）か否か（ＮＯ）にて判断する。所定のピーク面積（体積）以上の場合には、“警告”を表示する。

判定部１３は、所定のピーク面積（体積）以上でない（ＮＯ）の場合には、“事前警告”を表示してもよい。さらに、判定部１３は、所定のピーク面積積算の上限値以上（ＹＥＳ）か否か（ＮＯ）を判断する。

所定のピーク面積積算の上限値以上の場合（ＹＥＳ）には、“警告”を表示する。上限値以上でない場合（ＮＯ）には、さらに「測定中」か、否かを判断する。「測定中」であると判断した場合（ＹＥＳ）には、光学パルスカウントを続行する。測定中でないと判断した場合（ＮＯ）には、新たな試料を含む検体にて「新たな測定」を開始する。

【００４９】

また、識別子Ｉ及びチップ情報認識部１４を用いることにより、チップが装置に搭載されてからの時間経過を計測することも可能となる。そして、チップの搭載時間が所定の搭

載時間以上の場合には、チップの交換時期と判断し、“警告”を表示部に表示することが可能である。

一例として、チップを挿入した際に、識別子Ｉからのチップ情報を、記憶部２８に記憶されているチップ情報と参照する。参照した結果、装置への搭載が初めての場合（ＹＥＳ）には、光学パルスのカウントを開始する。一方、装置への搭載が単数又は複数回の場合（ＮＯ）には、光学パルスのカウントを開始せず、チップの交換時期と判断し、“警告”を表示部に表示する。これにより、チップの二度使いを防止することができる。

【００５０】

また、一例として、図７に示すように、判定部１３は、チップ挿入後、チップ情報（チップID等）を確認し、所定時間経過していない場合（ＮＯ）には、光学パルスのカウントを開始する。チップ挿入後、所定時間経過した場合（ＹＥＳ）では、光学パルスのカウントを開始せず、チップの交換時期と判断し、“警告”を表示部に表示する。チップ挿入後の搭載時間は、経時的に記憶部２８に記憶させてもよい。

チップ挿入後の搭載時間が所定時間経過よりも未満か否かは、判定部１３にて判断させてもよく、チップ情報認識部１４に判断させてもよい。チップ情報認識部１４の結果を判定部１３に送信し、判定部１３が、“警告”を表示したり、「測定中」を判断してもよい。

【００５１】

<３．フローサイトメーター>

さらに、本開示に係わる光学的測定装置は、その精度の高さを利用してフローサイトメーターに好適に用いることが可能である。

「フローサイトメトリー」とは、解析の対象となる微小粒子を流体中に整列させた状態で流し込み、該微小粒子にレーザー光等を照射することにより、各微小粒子から発せられた蛍光や散乱光を検出することで微小粒子（試料Ｓ）の解析、分取を行う分析手法である。フローサイトメトリーのプロセスは、以下の（１）水流系、（２）光学系、（３）電気・解析系、（４）分取系、に大別することができる。

【００５２】

（１）水流系

水流系では、分析対象となる微小粒子をフローセル（流路）中で一列に整列させる。より具体的には、シース流を一定の流速でフローセル内に流入させ、その状態で微小粒子を含むサンプル流をフローセル中央部にゆっくりと注入する。この時、laminar flowの原理によりそれぞれの流れは互いに混合されず、層を成した流れ（層流）が形成される。そして、分析対象となる微小粒子の大きさ等に応じて、シース流とサンプル流の流入量を調節し、微小粒子を一つ一つが整列した状態で通流させる。

【００５３】

（２）光学系

光学系では、分析対象となる微小粒子にレーザー等の光を照射し、微小粒子から発せられる蛍光や散乱光を検出する。微小粒子を、前記水流系（１）において、一つ一つが整列した状態でレーザー照射部を通流させ、一つ一つの微小粒子が通過する毎に、微小粒子から発せられる蛍光や散乱光を、パラメータ毎に光学検出器を用いて検出し、微小粒子一つ一つの特性を分析する。

【００５４】

（３）電気・解析系

電気・解析系では、光学系において検出した光学的情報を、電気的信号（電圧パルス）に変換する。変換された電気的信号はアナログ－デジタル変換され、このデータをもとに解析用コンピューターとソフトウェアでヒストグラムを抽出し、解析を行う。

例えば、パルス検出系では、微小粒子がレーザーを横切るときに生じた蛍光や散乱光等を電気パルスとして検出し、パルス高、パルス幅、パルス面積等を分析することで解析を行う。

【００５５】

（４）分取系
　分取系では、測定を終えた微小粒子を分離し、回収する。代表的な分取方法としては、測定を終えた微小粒子にプラス又はマイナスの電荷を加え、フローセルを、電位差を有する２つの偏向板で挟み込み、帯電された微小粒子はその電荷に応じていずれかの偏向板に引き寄せられることにより、分取する方法がある。
【００５６】
　なお、本技術は以下のような構成も取ることができる。
〔１〕着脱可能なチップにある流路を通流中の試料に対して光を照射する光照射部と、該光照射部による光照射によって、該試料から発せられる光学的情報を検出する光検出部と、該光検出部により検出された光学的情報に基づきチップの交換時期を判定する判定部と、を備えるチップ寿命判定装置。
〔２〕さらに、識別子からチップ情報を識別するチップ情報認識部を備え、前記光学的情報及び／又は前記チップ情報に基づきチップの交換時期を判定する、前記〔１〕記載のチップ寿命判定装置。
〔３〕前記光学的情報が、閾値で選別されて得られたものである前記〔１〕又は〔２〕記載のチップ寿命判定装置。
〔４〕前記光学的情報に基づき算出された試料の数が、最大カウント数の一定値に達した場合、チップの交換時期と判定する、前記〔１〕～〔３〕の何れか１つ記載のチップ寿命判定装置。
〔５〕前記光学的情報に基づき一度に大量の試料を測定した場合、一定時間経過後、チップの交換時期と判定する、前記〔１〕～〔４〕の何れか１つ記載のチップ寿命判定装置。
〔６〕前記光学的情報に基づき算出された試料の大きさが、試料の大きさの最大積算数の一定値に達した場合、チップの交換時期と判定する、前記〔１〕～〔５〕の何れか１つ記載のチップ寿命判定装置。
【００５７】
〔７〕前記〔１〕～〔６〕の何れか１つ記載のチップ寿命判定装置を備える光学的測定装置。
【００５８】
〔８〕着脱可能なチップの流路を通流中の試料に対して光を照射する手順、該光照射部による光照射によって、該試料から発せられる光学的情報を検出する手順と、該光検出部により検出された光学的情報に基づき前記チップの交換時期を判定する手順と、を備えるチップ寿命判定方法。
〔９〕さらに、チップ情報認識部にて、チップに伴う識別子からチップ情報を認識し、前記光学的情報及び／又は前記チップ情報に基づきチップの交換時期を判定する、前記〔８〕記載のチップ寿命判定方法。
〔１０〕前記光学的情報が、閾値で選別されて得られたものである前記〔８〕又は〔９〕記載のチップ寿命判定方法。
〔１１〕前記光学的情報に基づき算出された試料数が、最大カウント数の一定値に達した場合、チップの交換時期と判定する、前記〔８〕～〔１０〕の何れか１つ記載のチップ寿命判定方法。
〔１２〕前記光学的情報に基づき一度に大量の試料を測定した場合、一定時間経過後、チップの交換時期と判定する、前記〔８〕～〔１１〕の何れか１つ記載のチップ寿命判定方法。
〔１３〕前記光学的情報に基づき算出された試料の大きさが、試料の大きさの最大積算数の一定値に達した場合、チップの交換時期と判定する、前記〔８〕～〔１２〕の何れか１つ記載のチップ寿命判定方法。
【００５９】
〔１４〕前記〔８〕～〔１３〕の何れか１つ記載のチップ寿命判定方法を実行させるプログラム。
【実施例】

【００６０】
フローサイトメーターに、未使用のマイクロチップを搭載し、１チップ当たり、１０，０００ｅｐｓ×６０ｓｅｃ×５回を寿命（交換時期）とした場合の累積イベント（パルス）数の結果を図１０に示す。

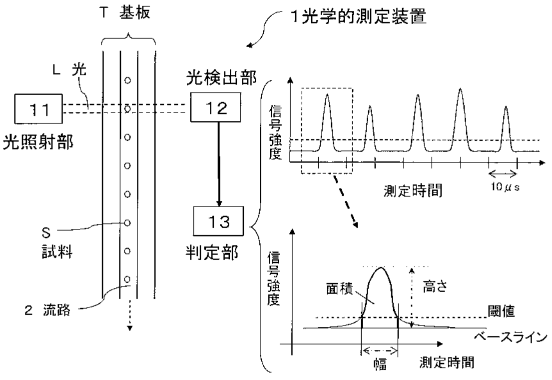
【産業上の利用可能性】

【００６１】
本開示によれば、流路内を通流する試料を光学的に検出する技術について、この流路を備えるチップの寿命を、ユーザの経験や勘ではなく、判定することが可能である。斯様なことから、解析精度を一定以上に維持することが可能となる。この技術を用いることで、医療分野（病理学、腫瘍免疫学、移植学、遺伝学、再生医学、化学療法など）、創薬分野、臨床検査分野、食品分野、農業分野、工学分野、法医学分野、犯罪鑑識分野、など様々な分野における分析・解析技術の向上に貢献することができる。

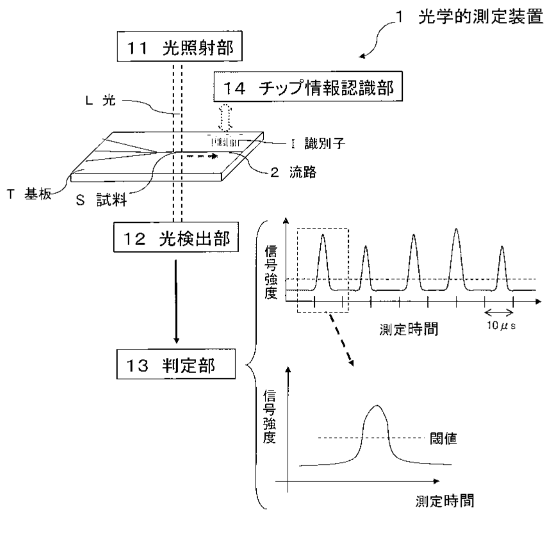
【符号の説明】

【００６２】
１　光学的測定装置：１１　光照射部：１２　光検出部：１３　判定部：１４　固定識別部

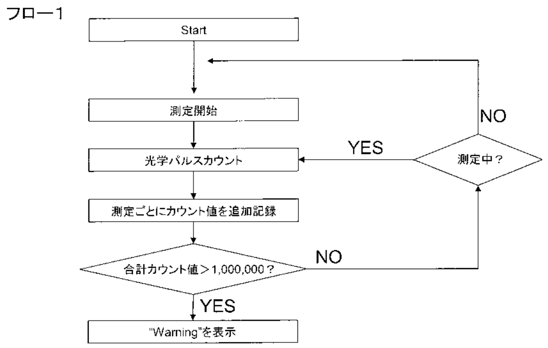
【図１】



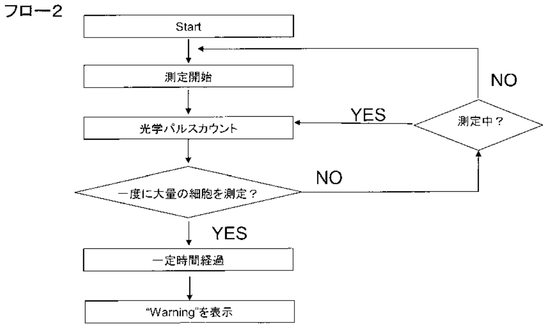
【図２】



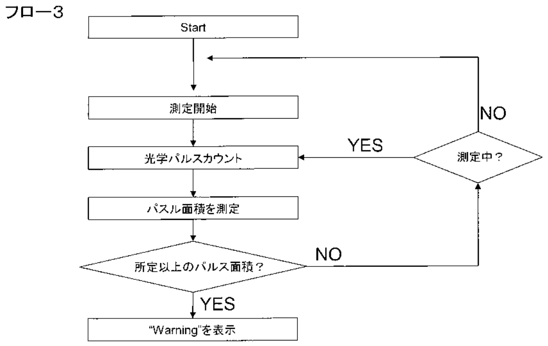
【図３】



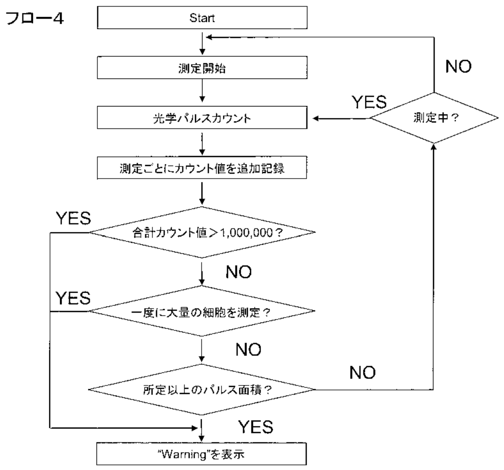
【図４】



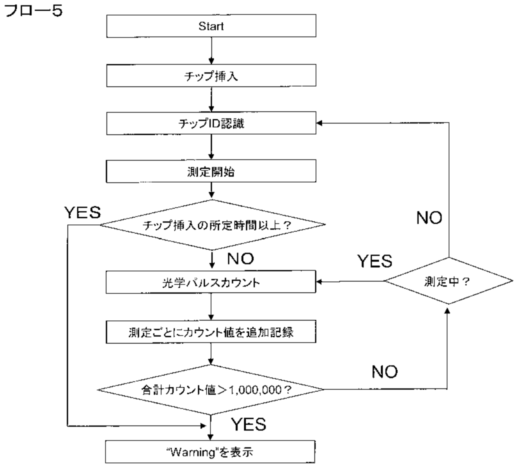
【図５】



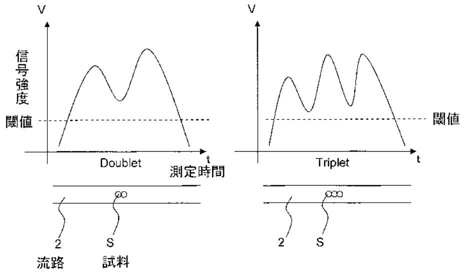
【図６】



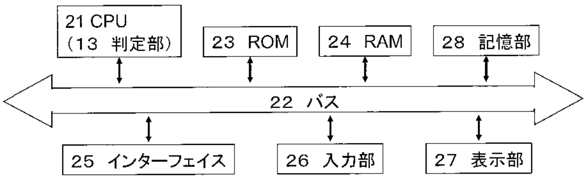
【図７】



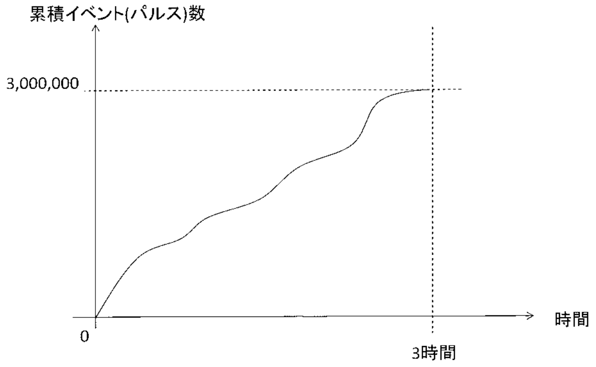
【図８】



【図９】



【図１０】



1チップあたり、10,000eps x 60sec x 5timesを寿命とした場合。